

氏名 江 村 智 博

授与した学位 博 士

専攻分野の名称 薬 学

学位授与番号 博乙第3925号

学位授与の日付 平成16年 3月25日

学位授与の要件 博士の学位論文提出者

(学位規則第4条第2項該当)

学位論文の題目 新規抗腫瘍性代謝拮抗剤TAS-102の創製とその基礎的研究

論文審査委員 教授 綿矢 有佑 教授 佐々木健二 教授 木村聰城郎

学位論文内容の要旨

抗癌剤が世界で初めて開発されて以来、約60年近くの間には様々な抗癌剤が開発されたが、必ずしも満足する治療効果が得られるわけではなく、今後の効果と毒性を向上させた新規な抗癌剤の開発が望まれている。

現在、もっとも汎用される抗癌剤のひとつに5-フルオロウラシル (5-FU) が挙げられるが、この5-FU系薬剤の治療にはもともと感受性の低い患者や、いったん効果を示しても再発してFU系薬剤に耐性となる患者が現れるという問題点が指摘されている。これらの問題点を克服するための候補としてトリフルオロチミジン (FTD) が古くから挙げられてきたが、生体内でのチミジンホスホリラーゼ (TP) によって血中FTD濃度は速やかに代謝されるため静注での頻回投与という実用性にかかる投与法のうえ、さらに毒性の問題からも中断されていた。

FTDの作用機作はFU系薬剤と同様にチミジレートシンターゼ (TS) 阻害とDNAに取り込まれることでの細胞障害とされている。FU系薬剤と差別化するためにFTDのDNAへの取り込みに着目し、その開発に取り組んだ。

まず、血中FTD濃度を維持するために新規経口チミジンホスホリラーゼ阻害剤 (TPI) を開発し、FTDと配合することで血中FTD濃度を維持させることに成功した。FTDとTPIの配合比はマウスでのFTD血中濃度と抗腫瘍効果並びにカニクイザルでの血中FTD濃度より求め、1:0.5とし、これをTAS-102として開発することとした。

TAS-102はFTD単独投与に比べ明らかに高い治療係数を示し、幅広い抗腫瘍効果を示した。さらに目標としたFU系薬剤耐性癌株に対しても親株と同等の効果を示した。

FTDのDNAへの取り込み効率を上げるため、*in vitro*での細胞内代謝及びそのときのDNAへの取り込みを検討したところ、FTDのDNAへの取り込みはある時間と濃度において適切な条件があるものと思われた。この条件とマウス投与後の血中FTD濃度を考慮した結果、TAS-102は単回投与よりもむしろ分割投与の方がDNAに多く取り込まれることを確認し、同時に抗腫瘍効果も上昇させることができた。FTDはDNAに取り込まれたあと、細胞の膨化を引き起こし、DNA鎖切断、とりわけ一本鎖切断を多く引き起こすことが*in vitro*, *in vivo*の試験で確認された。また、モジュレーターとして用いたTPIは血管新生因子のひとつでもあるTP (PD-ECGF) を阻害することから、血管新生阻害あるいは転移抑制作用を示す可能性が期待され、実際にTPIはTPで誘導した血管新生を*in vivo*で抑制し、TAS-102は5マウスでの盲腸自然肝転移モデルにおいて5-FUよりも転移抑制効果を示した。

以上より、TAS-102は新規抗癌剤として有望な薬剤であり、現在アメリカにおいて第1相臨床試験を実施中である。

論文審査結果の要旨

抗癌剤が世界で初めて開発されて以来、約60年近くの間には様々な抗癌剤が開発されたが、必ずしも満足する治療効果が得られるわけではなく、今後の効果と毒性を向上させた新規な抗癌剤の開発が望まれている。

現在、もっとも汎用される抗癌剤のひとつに5-フルオロウラシル (5-FU) が挙げられるが、この5-FU系薬剤の治療にはもともと感受性の低い患者や、いったん効果を示しても再発してFU系薬剤に耐性となる患者が現れるという問題点が指摘されている。これらの問題点を克服するための候補としてトリフルオロチミジン (FTD) が古くから挙げられてきたが、生体内でのチミジンホスホリラーゼ (TP) によって血中FTD濃度は速やかに代謝されるため静注での頻回投与という実用性にかかる投与法のうえ、さらに毒性の問題からも中断されていた。

FTDの作用機作はFU系薬剤と同様にチミジレートシンターゼ (TS) 阻害とDNAに取り込まれることでの細胞障害とされている。本研究は、FU系薬剤と差別化するためにFTDのDNAへの取り込みに着目した新規抗癌剤の開発を目指すものである。血中FTD濃度を維持するため新規経口チミジンホスホリラーゼ阻害剤 (TPI) を開発し、FTDと配合することで血中FTD濃度を維持させることに成功した。FTDとTPIの配合比はマウスでのFTD血中濃度と抗腫瘍効果並びにカニクイザルでの血中FTD濃度より求め、1:0.5とし、これをTAS-102として開発した。

TAS-102はFTD単独投与に比べ明らかに高い治療係数を示し、幅広い抗腫瘍効果を示した。さらに目標としたFU系薬剤耐性癌株に対しても親株と同等の効果を示した。

FTDのDNAへの取り込み効率を上げるため、*in vitro*での細胞内代謝及びそのときのDNAへの取り込みを検討したところ、FTDのDNAへの取り込みはある時間と濃度において適切な条件があるものと思われた。この条件とマウス投与後の血中FTD濃度を考慮した結果、TAS-102は単回投与よりもむしろ分割投与の方がDNAに多く取り込まれることを確認し、同時に抗腫瘍効果も上昇させることができた。FTDはDNAに取り込まれたあと、細胞の膨化を引き起こし、DNA鎖切断、とりわけ一本鎖切断を多く引き起こすことが*in vitro*, *in vivo*の試験で確認された。また、モジュレーターとして用いたTPIは血管新生因子のひとつでもあるTP (PD-ECGF) を阻害することから、血管新生阻害あるいは転移抑制作用を示す可能性が期待され、TPIは濃度依存的にTPで誘導した血管新生を*in vivo*で抑制し、TAS-102は5-FUよりもマウスでの盲腸自然肝転移モデルにおいて5-FUよりも転移抑制効果を示した。

本論文の成果を基に、TAS-102は現在アメリカにおいて第1相臨床試験を実施中であり、本研究は博士(薬学)の論文に値する。